

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 765 228

(21) N° d'enregistrement national :

97 08145

(51) Int Cl⁶ : C 08 G 63/08, C 08 J 5/18

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27.06.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 31.12.98 Bulletin 98/53.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS ETABLISSE
PUBLIC A CARACT SCIENT ET TECH — FR.

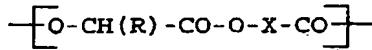
(72) Inventeur(s) : MARCINCINOVA KATARINA,
BOUSTTA MAHFOUD, COUDANE JEAN et VERT
MICHEL.

(73) Titulaire(s) :

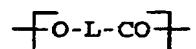
(74) Mandataire(s) : NONY.

(54) NOUVEAUX COPOLYMERES DERIVES D'HYDROXYACIDES, LEUR PREPARATION ET MATERIAUX LES
CONTENANT.

(57) Copolymères contenant des motifs de formule I:



dans laquelle:
R est le reste d'un acide R-CHOH-CO₂H dérivé d'un
ose,
X représente notamment un groupe -C (R₁) (R₂) - dans
lequel R₁
et R₂ représentent indépendamment -H, alkyle, etc.,
et des motifs de formule II:



dans laquelle:
L est le reste d'un hydroxyacide HO-L-CO₂H choisi par
mi les hydroxyacides capables de former un cycle dilactonique
ou une monolactone; leur préparation et leur
application, notamment sous forme de films, de microsphè-

res ou de pièces moulées.

Ces copolymères sont biodégradables. Par le choix des
comonomères et de leurs proportions respectives, on peut
moduler les propriétés.

FR 2 765 228 - A1



L'invention concerne de nouveaux copolymères dérivés d'hydroxyacides, leur préparation et les matériaux les contenant.

On sait que dans le domaine médical et chirurgical, on utilise actuellement, et on recherche aussi, des polymères biocompatibles et biorésorbables pour réaliser par exemple des pièces d'ostéosynthèse, des implants capables de libérer progressivement des médicaments, des fils de suture, etc.

Les polymères biocompatibles et/ou biodégradables présentent également un grand intérêt dans la réalisation de produits d'emballage pour les produits fabriqués dans l'industrie, y compris l'industrie agro-alimentaire, en raison des contraintes sans cesse croissantes liées à la protection de l'environnement.

Il est donc important de pouvoir disposer d'une gamme de polymères qui soient dégradables en produits non toxiques et qui présentent des propriétés (notamment des propriétés mécaniques, thermo-mécaniques, physico-chimiques, etc.) variées.

On a maintenant découvert de nouveaux copolymères qui présentent un grand intérêt dans les domaines qui viennent d'être évoqués.

Pour réaliser des polymères biodégradables à base de produits non toxiques, il est souhaitable d'utiliser des matières premières d'origine agricole, végétales ou animales, qui présentent notamment l'intérêt d'éviter des synthèses chimiques complexes, lorsqu'on souhaite obtenir des produits dégradables en composés non toxiques et en particulier dégradables en produits naturels.

Parmi les produits d'origine agricole, les oses et leurs dérivés constituent une matière première abondante et relativement bon marché. Toutefois, leur utilisation pose plusieurs problèmes, en particulier la présence de nombreux groupes hydroxyle qui sont tous susceptibles de réagir et qui rendent donc difficile l'obtention de produits définis.

Ces problèmes peuvent parfois être résolus en protégeant sélectivement certains hydroxyles, temporairement ou définitivement, à l'aide de groupements protecteurs appropriés, de façon con-

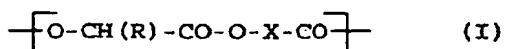
nue. Cependant, l'utilisation de groupements protecteurs ne suffit pas à résoudre tous les problèmes rencontrés. C'est ainsi que, lors de leurs recherches, les auteurs de la présente invention ont noté que, bien que les δ -lactones soient réputées polymérisables, la 5 δ -gluconolactone, dont les groupements hydroxyle non impliqués dans la formation du cycle lactonique sont protégés, ne forme au mieux que des oligomères de faible masse moléculaire.

On a maintenant découvert un nouveau type de monomères qui possèdent un cycle dilactonique et qui permettent notamment d'obtenir 10 des copolymères ayant des degrés de polymérisation qui, si on le désire, peuvent être suffisamment élevés. On peut ainsi disposer de toute une gamme de copolymères dont on peut facilement ajuster les propriétés en agissant notamment sur les proportions respectives des comonomères. Le composé à cycle dilactonique constituant 15 l'un des monomères utilisés dans la préparation des copolymères de l'invention répond à la formule III qui sera donnée ci-après.

L'invention concerne des copolymères obtenus à l'aide d'un monomère de formule III et d'autres comonomères.

L'invention a notamment pour objet un copolymère contenant 20 :

de 1 à 99 %, en nombre de motifs par rapport au nombre total de motifs, de motifs de formule I :

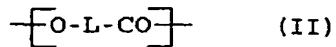


dans laquelle :

25 R est le reste d'un acide $\text{R}-\text{CHOH}-\text{CO}_2\text{H}$ dérivé d'un ose, les groupes fonctionnels contenus dans R étant éventuellement substitués,

X représente un groupe $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-$ ou $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-$ dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment $-\text{H}$ ou un 30 groupement alkyle, allyle, aryle ou aralkyle,

et au moins 1 %, en nombre de motifs par rapport au nombre total de motifs, de motifs de formule II :



dans laquelle :

L est le reste d'un hydroxyacide HO-L-CO₂H choisi parmi les hydroxyacides capables de former un cycle dilactonique ou une mono-
5 lactone.

Dans la présente demande, les groupements aryle désignent notamment des groupements phényle éventuellement substitués, et les groupements alkyle ont notamment de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les copolymères de l'invention, on citera en particulier ceux qui contiennent au moins 5 % de motifs de formule II, et notamment ceux qui contiennent de 5 à 95 % de motifs de formule II.

Les polymères de l'invention sont notamment des polymères linéaires ayant des masses molaires moyennes pouvant aller par exemple de 1000 à 3 millions environ.

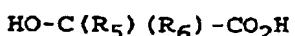
15 Les acides dérivés d'un ose peuvent être choisis par exemple parmi ceux dérivés d'un ose ayant de 3 à 7 atomes de carbone, et en particulier de 4 à 6 atomes de carbone, y compris le glyceraldéhyde, l'érythrose, le thréose, le lyxose, le xylose, l'arabinose, le ribose, le glucose, le galactose et le mannose, sous la forme de leurs divers isomères, et en particulier ceux de la série D. Les acides dérivés d'oses sont notamment les acides aldoniques, uroniques et aldariques.

Parmi les acides aldoniques, on citera en particulier les acides gluconiques, mannoniques, galactoniques, riboniques, arabinoniques, xyloniques et érythroniques.

Parmi les acides uroniques, on citera par exemple les acides glucuroniques, galacturoniques et mannuroniques.

Parmi les acides aldariques, on citera notamment l'acide tartronique et les acides glucariques, galactariques et xylariques.

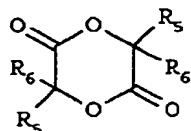
30 Les hydroxyacides HO-L-CO₂H capables de former un cycle dilactonique sont par exemple les α -hydroxyacides de formule :



dans laquelle R₅ et R₆ représentent indépendamment -H, alkyle,

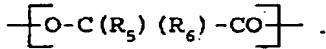
aryle (notamment phényle) ou carboxyalkyle (notamment carboxyméthyle),

qui sont capables de former des dilactones de formule IV :



5 Ces hydroxyacides sont notamment ceux pour lesquels l'un au moins des substituants R_5 et R_6 représente $-H$, par exemple l'acide glycolique ou les acides lactiques, mandéliques et maliques. Les motifs de formule II formés avec ces α -hydroxyacides sont donc des motifs :

10



Les groupements carboxyliques éventuellement présents dans R_5 et/ou R_6 peuvent être sous forme libre ou protégée. Les groupements carboxyliques peuvent être protégés notamment sous forme d'esters.

15

Les hydroxyacides $HO-L-CO_2H$ capables de former une monolactone sont en particulier des hydroxyacides carboxyliques possédant un groupement hydroxy en position γ , δ ou ϵ par rapport au carboxyle. On citera notamment les hydroxyacides capables de donner une monolactone formant un cycle ayant au moins 6 chaînons.

20

Les hydroxyacides de formule $HO-L-CO_2H$ capables de donner une lactone formant un cycle ayant au moins six chaînons peuvent être choisis notamment parmi les acides aldoniques, tels que ceux mentionnés ci-dessus, ayant au moins 5 atomes de carbone, dont les groupes hydroxyles non impliqués dans la formation de la lactone peuvent être sous forme libre ou protégée.

Parmi les hydroxyacides capables de former un cycle lactonique ayant au moins 6 chaînons, on peut citer également les acides 5-hydroxypentanoïque, 2,3,4-triméthoxy 5-hydroxypentanoïque, 6-hydroxy hexanoïque, etc.

30

Les groupements capables de protéger, temporairement ou non

les groupes hydroxyles sont connus. On peut citer par exemple :

- des éthers tels que les éthers de méthyle, de vinyle, de benzyle, de tétrahydrofuranyle, de p-nitrobenzyle, de 3,4-diméthoxybenzyle, de 2-méthoxyéthoxyméthyle ; ou encore des éthers silylés 5 tels que les éthers de trialkylsilyle, les éthers d'alkyldiphénylsilyle, les éthers d'alkylphénylalcoxysilyle, qui peuvent être obtenus par l'action sur un alcool d'un halogénure de silyle correspondant,

- des esters, notamment les alkylsulfonates, dialkylphosphates, borates, acétates, benzoates, pivalates, etc., 10

- des acétals cycliques obtenus par l'action d'un composé carbonylé ou d'un de ses dérivés (notamment l'acétone, le benzaldéhyde et le formaldéhyde) sur deux groupements hydroxyles portés par deux carbones situés l'un par rapport à l'autre en position α ou β 15 sur le composé portant les hydroxyles à protéger, ce qui conduit à des acétals cycliques contenant notamment un groupement isopropylidène, benzylidène ou méthylène reliant les deux hydroxyles considérés ; par exemple, par réaction de l'acide gluconique avec le paraformaldéhyde, on obtient un diacétal 2,4-3,5 et par réaction 20 avec l'acétone, on obtient un diacétal 3,4-5,6.

Les procédés d'obtention de groupes hydroxyles protégés ou plus généralement substitués sont connus.

La protection, et la déprotection éventuelle, des groupes hydroxyles sont connues et ne seront donc pas décrites en détail 25 ici ; on peut citer par exemple T.W.GREEN, Protective groups in Organic Synthesis, PGM Wuts, Wiley-Interscience Publication, USA (1991).

De façon plus générale, dans la présente demande, un groupement (ou une fonction) protégé désigne un groupement modifié de 30 façon réversible ou irréversible, par substitution (dans ce sens, "protégé" et "substitué" sont ici synonymes), le substituant pouvant être un groupe protecteur au sens usuel ou un groupe qui, en plus de son rôle protecteur (temporaire ou non), est susceptible

d'apporter des propriétés intéressantes telles qu'une activité pharmaceutique, un pouvoir colorant, une activité de fluorescence, des propriétés phytosanitaires, notamment un effet pesticide, (par exemple insecticide), des propriétés thermo-réversibles, etc. Dans 5 la présente demande, l'expression "groupe protecteur" désigne donc, de façon générale, de tels substituants.

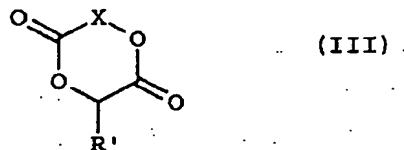
Comme indiqué précédemment, les groupes fonctionnels contenus dans le reste R de motifs de formule I sont éventuellement substitués, par exemple par des groupes protecteurs tels que définis ci-dessus. On comprend en outre aisément que, lorsque R est le reste d'un acide aldarique, le groupement carboxylique terminal que contient alors R peut être impliqué, avec l'hydroxyle en α dudit groupement carboxylique terminal contenu dans R, dans la formation d'un second motif de formule I. Dans un tel cas, le copolymère de 10 l'invention contient donc des chaînes polymères contenant des motifs de formule I reliés par des ponts $-(\text{CHOH})_n-$, sous forme libre ou protégée, provenant de l'acide aldarique considéré.

Les copolymères de l'invention peuvent être mis notamment sous la forme de matériaux divers ou d'articles finis tels que des 20 poudres, des microsphères, des films, des pièces moulées, des pièces extrudées, etc., qui peuvent être préparés selon les techniques usuelles.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'un copolymère ou d'un matériau ou article fini tel que défini 25 précédemment. L'invention concerne notamment un procédé dans lequel :

a) on fait réagir, dans des conditions permettant la copolymérisation :

au moins un monomère de formule III :



dans laquelle :

R' est le reste d'un acide R'-CHOH-CO₂H dérivé d'un ose, dont les groupements hydroxyles contenus dans R' sont protégés, et X, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment,

5 et au moins un monomère choisi parmi les dilactones et les monolactones dérivant d'un hydroxyacide HO-L-CO₂H tel que défini précédemment,

b) si désiré, on déprotège et/ou fonctionnalise au moins une partie des groupes hydroxyles de R',

10 c) et, si désiré, on met le copolymère obtenu sous la forme d'une poudre, de microsphères, d'un film, d'une pièce moulée ou d'une pièce extrudée.

Le procédé de copolymérisation de l'invention consiste donc à faire réagir un composé de formule III tel que défini ci-dessus :
15 a) avec un composé de formule IV tel que par exemple le glycolide ou le D-, le L- ou le DL-lactide et/ou b) avec une monolactone, et en particulier une monolactone formant un cycle ayant au moins 6 chaînons, notamment une lactone d'un acide aldrique ayant 5 ou 6 atomes de carbone (par exemple la δ-gluconolactone), la δ-valéro-
20 lactone ou encore l'ε-caprolactone.

La copolymérisation des composés de formule III avec les composés de formule IV ou les monolactones peut être effectuée soit en masse, soit en solution dans un solvant, généralement en présence d'un catalyseur ou d'un amorceur approprié.

25 La température et la durée de la réaction dépendent notamment des réactifs employés et de la masse moléculaire moyenne souhaitée pour le copolymère préparé. Ces paramètres peuvent être aisément déterminés par de simples expériences de routine. Généralement, on opère à une température de 20 à 200°C sous atmosphère 30 inerte ou dans un réacteur scellé, pendant un temps pouvant aller par exemple de quelques minutes à 30 jours.

Les amorceurs ou catalyseurs utilisés dans la réaction de copolymérisation sont de type connu pour ce genre de réaction ; on

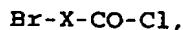
peut citer notamment l'octanoate d'étain, le tétraphényl étain, le zinc métallique en poudre, le lactate de zinc, les alcooxyaluminium, les dérivés de lanthanides ou d'yttrium.

Le polymère obtenu peut être purifié selon les méthodes 5 usuelles.

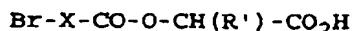
Il est possible de déprotéger, totalement ou partiellement, les groupements protégés du copolymère obtenu, et/ou de fonctionnaliser les groupements déprotégés ou non protégés. La fonctionnalisation consiste en particulier à substituer lesdits groupements 10 déprotégés ou non protégés à l'aide d'autres groupements protecteurs tels que définis ci-dessus.

La fonctionnalisation permet d'apporter aux copolymères des propriétés particulières, notamment des propriétés pharmaceutiques (à l'aide d'un substituant dérivé d'un médicament), des propriétés 15 physiques (par exemple propriétés thermiques, solubilité), des propriétés physico-chimiques (par exemple des propriétés d'hydrophilie ou d'hydrophobie), ou une réactivité chimique particulière, y compris des propriétés de biodégradabilité et/ou de biorésorbabilité. La fonctionnalisation à l'aide de réactifs bi-fonctionnels permet 20 également d'effectuer des réticulations. Par exemple des dérivés dicarboxyliques comme l'acide itaconique, permettent d'effectuer une réticulation par réaction avec des groupements hydroxyles du polymère, et des polyols (par exemple des oses ou des polyéthylène-glycols) permettent d'effectuer une réticulation par réaction avec 25 des groupements carboxyliques, préalablement activés du polymère.

Le produit de départ de formule III peut être préparé par réaction d'un acide $R'-\text{CHOH}-\text{CO}_2\text{H}$, tel que défini précédemment avec un chlorure d'acide de formule :



30 dans laquelle X est défini comme précédemment, conduisant à un produit de formule :



qui est transformé en composé de formule III par cyclisation intramoléculaire avec formation d'acide bromhydrique.

Les copolymères de l'invention peuvent être des copolymères statistiques ou des copolymères séquencés de type A-B, A-B-A ou 5 B-A-B, A étant par exemple un produit de polymérisation composé de motifs de formule I et B un produit de polymérisation composé de motifs de formule II. Comme on le comprend aisément, on peut obtenir des polymères séquencés par exemple dans le cas où l'on commence la polymérisation du composé de formule III avant d'ajouter 10 la monolactone ou dilactone.

Les copolymères de l'invention peuvent être utilisés notamment dans le domaine de l'emballage (en particulier sous forme de films éventuellement déposés sur des feuilles métalliques ou des feuilles de papier), de la médecine et de la chirurgie (pièces 15 d'ostéosynthèse, implants ou microsphères pour la libération progressive de médicaments, fils de suture), de l'industrie papetière (pelliculage du papier), de l'agriculture (paillage à l'aide de films), etc.

En faisant varier les proportions respectives des motifs 20 dérivés de III et des motifs dérivés de IV (ou des motifs dérivés de la monolactone), on peut moduler les propriétés du copolymère. Par exemple, lorsque le composé III est un dérivé d'acide gluconique et le composé IV est le lactide, on a constaté que la température de transition vitreuse du copolymère augmente, par rapport à 25 la température de transition vitreuse du poly(acide lactide), lorsque la proportion des motifs dérivés du composé III augmente (voir la partie expérimentale ci-après).

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLES

Dans la partie expérimentale ci-après on utilise les abréviations et sigles suivants :

5 Tf : température de fusion
 Tv : température de transition vitreuse
 DMF : diméthylformamide
 Ether : éther éthylique
 PLA50 : poly(D,L-lactide)
 10 δ -gluconolactone : δ -D-gluconolactone
 acide gluconique : acide D-gluconique

15 Exemple 1 : Copolymérisation de la 3-(1,2-3,4-tétraoxobutyl-diisopropylidène)-1,4-dioxane-2,5-dione (DIPAGYL) avec le D,L-lactide

La copolymérisation du DIPAGYL avec le D,L-lactide permet d'aboutir à une famille de copolymères du type polyester dont les 20 propriétés physico-chimiques et mécaniques peuvent être ajustées par la proportion des comonomères de départ.

Le DIPAGYL et le D,L-lactide sont placés dans un ballon et soumis à un dégazage en effectuant 3 cycles comprenant une mise 25 sous vide (10^{-3} mbar) à 90°C, puis on fait passer un courant d'argon à froid. On ajoute ensuite l'amorceur (octanoate d'étain). Le rapport molaire amorceur/comonomères est de 1/600. On scelle le ballon sous pression réduite et on le place dans un bain d'huile. Le ballon est soumis à une rotation autour d'un axe incliné pendant la réaction de copolymérisation. La réaction de copolymérisation 30 est effectuée pendant 5 jours sous vide à la température de 120°C. A la fin de la réaction, on laisse refroidir le mélange réactionnel et on rétablit la pression ambiante. Le mélange réactionnel est dissous dans l'acétone. On filtre pour éliminer la fraction insoluble, et on reprécipite le copolymère dans le méthanol. On obtient

un copolymère brut qui peut être purifié par chromatographie d'exclusion de taille. Trois copolymères ont été synthétisés au départ d'un mélange de monomères contenant, en mole, 50 %, 30 % et 15 % de DIPAGYL, respectivement. Les résultats sont résumés dans le tableau 5 suivant :

Copolymère	% DIPAGYL (1) dans les copolymères	MM (2)	Ip (3)
Copolymère 1	47	68.000	2,5
Copolymère 2	31	115.000	2,1
Copolymère 3	13	103.500	2,8

(1) % en mole évalué par RMN
 (2) masse molaire moyenne en masse
 10 (produit obtenu avant précipitation dans le méthanol)
 (3) indice de polymolécularité

Les rendements de la copolymérisation sont voisins de 90 %.
 Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec la struc-
 15 ture indiquée.

Les copolymères obtenus sont amorphes. L'incorporation des motifs DIPAGYL dans le PLA fait considérablement varier la température de transition vitreuse, qui augmente avec la proportion de DIPAGYL dans les copolymères, comme le montre le tableau suivant :

20

Produit	T _v (°C)
Copolymère 1	83
Copolymère 2	73
Copolymère 3	65
PLA 50	56

Les poly(DIPAGYL-co-D,L-lactide) sont des polymères filmogènes et moulables. Des films peuvent être obtenus notamment par évaporation d'une solution du copolymère dans un solvant tel que

l'acétone ou le dioxane.

Des pièces moulées peuvent être obtenues par exemple dans les conditions de moulage suivantes :

- préchauffage du moule à 150°C pendant 30 min,
- 5 • dépôt du polymère sous forme de poudre,
- chauffage pendant 3 min sans appliquer de pression,
- moulage avec augmentation de la pression (5 MPa/min) jusqu'à 20 MPa,
- 10 • arrêt de la compression et refroidissement à température ambiante.

Le produit de départ (DIPAGYL) peut être préparé de la façon indiquée ci-après. Cette préparation ne fait pas partie de la présente invention.

15

PRÉPARATION DU DIPAGYL

20 A. Préparation du 3,4-5,6-diisopropylidène-gluconate de méthyle (MDIPAG)

On mélange 20 g de δ -gluconolactone, 34 cm³ de 2,2-diméthoxypropane, 20 cm³ d'acétone, 6 cm³ de méthanol et 0,24 g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange hétérogène obtenu est agité à température ambiante pendant 48 h et devient homogène au cours de la réaction.

30 On évapore les solvants sous pression réduite à 30°C. On dissout le résidu dans l'éther et on lave à l'eau. On séche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant.

Le produit obtenu se présente sous la forme d'une huile visqueuse incolore, insoluble dans l'eau et dans l'hexane et soluble dans les solvants organiques tels que l'éther, le toluène, le

tétrahydrofurane, le chloroforme, l'acétone, le dioxane et le DMF.

$[\alpha]_D = -1,8^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ (589 nm, dioxane).

Les spectres IR et RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec la structure indiquée.

5

B. Préparation du 3,4-5,6-diisopropylidène-acide gluconique (DIPAG)

On dissout 29,3 g de MDIPAG dans 80 cm^3 d'une solution 10 aqueuse 1M de NaOH. On chauffe la solution à 80°C, en agitant, pendant 10 min. On refroidit ensuite à 0°C et ajuste le pH à 2 en ajoutant une solution aqueuse 2M d'acide chlorhydrique refroidi à 0°C. On extrait par le dichlorométhane. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

On obtient une poudre blanche, soluble dans les solvants organiques tels que l'éther, le toluène, le tétrahydrofurane, le chloroforme, l'acétone, le dioxane et le DMF, et soluble dans l'eau à pH basique. Le produit reprécipite à pH acide. Il est insoluble 20 dans les solvants hydrocarbonés.

$T_f = 154^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = -1,6^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ (589 nm, dioxane).

25 C. Préparation du 2-bromoacétyl-3,4-5,6-diisopropylidène-acide gluconique (BDIPAG)

On dissout 25,1 g de DIPAG dans 300 cm^3 d'éther éthylique sous atmosphère d'azote. On ajoute 8 cm^3 de chlorure de bromoacétyle en agitant, à température ambiante, pendant 30 min. Après 30 15 min de réaction, on refroidit la solution entre 0 et 5°C et on ajoute 15 cm^3 de triéthylamine, sans que la température ne dépasse 5°C. On laisse sous agitation pendant 4 heures à 5°C. On ajoute ensuite 450 cm^3 d'éther. La phase organique est lavée avec une solu-

tion aqueuse d'acide chlorhydrique, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée, puis on évapore le solvant.

On obtient un produit se présentant sous la forme d'une huile soluble dans l'éther, le toluène, le tétrahydrofurane, le 5 chloroforme, l'acétone, le dioxane et le DMF et le méthanol insoluble dans l'eau et partiellement soluble dans l'hexane et dans le cyclohexane (à chaud). Le produit, qui est sensible à l'hydrolyse, est conservé au congélateur.

$$[\alpha]_D = +14,1^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} \text{ (589 nm, dioxane).}$$

10 Les spectres IR et RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec la structure indiquée.

D. Préparation de la 3-(1,2-3,4-tétraoxobutyl-15 diisopropylidène)-1,4-dioxane-2,5-dione (DIPAGYL)

15 On dissout 31,8 g de BDIPAG dans 100 cm^3 de DMF. On ajoute la solution obtenue pendant 5 heures, sous forte agitation à 40°C, à un mélange comprenant 11,4 g de NaHCO_3 et 1,1 litre de DMF, puis on poursuit l'agitation pendant 4 heures après la fin de l'addition. On évapore le solvant sous pression réduite et on extrait le résidu à l'éther. On lave l'extrait à l'eau et le séche sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange dichlorométhane/heptane 4:1 (v:v).

25 On rassemble les fractions contenant le produit attendu, et on évapore les solvants. Le résidu est recristallisé dans un mélange cyclohexane/heptane 3:1 (v:v).

Le produit peut être purifié par sublimation à 85°C sous pression réduite (0,1 Pa). On obtient des cristaux blancs 30 ($T_f = 87^\circ\text{C}$), que l'on conserve sous atmosphère inerte (argon).

Le produit est soluble dans l'éther, le toluène, le tétrahydrofurane, le chloroforme, l'acétone, le dioxane, le DMF, le méthanol, ainsi que dans le cyclohexane (à chaud).

$[\alpha]_D = -29,2^{\circ}\text{cm}^2\text{g}^{-1}$ (589 nm, dioxane).

Exemple 2 : Déprotection des fonctions alcool

5 Les poly(DIPAGYL-co-D,L-lactide) contiennent des fonctions alcool protégées par des groupes protecteurs cétal. Par élimination des groupes protecteurs en milieu acide, on peut obtenir les polymères polyhydroxylés correspondants.

10 Par exemple, on dissout 1 g du copolymère 3 dans 10 cm³ de dichlorométhane. On ajoute 1,5 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acide trifluoroacétique à 5°C. On agite le mélange pendant 5 min. puis ajoute 100 cm³ d'éther. Le polymère polyhydroxylé précipite. On le sépare par décantation et le sèche sous pression réduite.

15 Le taux de déprotection des fonctions alcool, déterminé par RMN ¹H, est de l'ordre de 50 %.

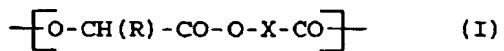
La masse molaire moyenne en masse du copolymère partiellement déprotégé est d'environ 75 % de celle du copolymère de départ.

20

REVENDICATIONS

1. Copolymère contenant :

de 1 à 99 %, en nombre de motifs par rapport au nombre
5 total de motifs, de motifs de formule I :



dans laquelle :

R est le reste d'un acide $\text{R}-\text{CHOH}-\text{CO}_2\text{H}$ dérivé d'un ose,
les groupes fonctionnels contenus dans R étant éventuellement subs-
10 titués,

X représente un groupe $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-$ ou
 $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-$ dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment -H ou un groupement alkyle, allyle, aryle ou aralkyle,
et au moins 1 %, en nombre de motifs par rapport au
15 nombre total de motifs, de motifs de formule II :



dans laquelle :

L est le reste d'un hydroxyacide $\text{HO}-\text{L}-\text{CO}_2\text{H}$ choisi parmi les hydroxyacides capables de former un cycle dilactonique ou
20 une monolactone.

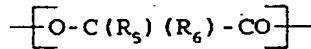
2. Copolymère selon la revendication 1, contenant au moins 5 % de motifs de formule II.

3. Copolymère selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ledit ose contient de 3 à 7 atomes de carbone.

25 4. Copolymère selon la revendication 1, 2 ou 3, dans lequel ledit acide dérivé d'un ose est choisi parmi les acides aldonoïques, uroniques et aldarioïques.

5. Copolymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit acide dérivé d'un ose est un acide
30 aldonique.

6. Copolymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel ledit motif de formule II est un motif :



dans laquelle R_5 et R_6 représentent indépendamment -H ou un groupe-
ment alkyle, aryle ou carboxyalkyle.

7. Copolymère selon l'une quelconque des revendications
5 précédentes, dans lequel ledit motif de formule II dérive d'un
acide $\text{HO-L-CO}_2\text{H}$ capable de former une monolactone dont le cycle
lactonique possède au moins 6 chaînons.

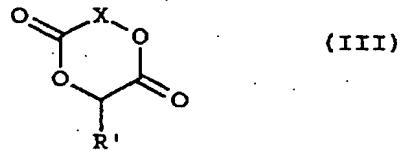
8. Copolymère selon la revendication précédente, dans le-
quel ledit motif de formule II dérive d'un acide $\text{HO-L-CO}_2\text{H}$ choisi
10 parmi les acides aldonaïques, 5-hydroxy pentanoïque et 6-hydroxy
hexanoïque.

9. Matériau ou article fini contenant un copolymère tel
que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes, se
présentant sous la forme d'une poudre, de microsphères, d'un film
15 ou d'une pièce moulée ou extrudée.

10. Procédé de préparation d'un copolymère tel que défini
dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou d'un matériau ou
article fini tel que défini dans la revendication 9, dans lequel :

a) on fait réagir, dans des conditions permettant la
20 copolymérisation :

au moins un monomère de formule III :



dans laquelle :

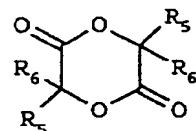
R' est le reste d'un acide $\text{R}'\text{-CHOH-CO}_2\text{H}$ dérivé d'un
25 ose, dont les groupements hydroxyles contenus dans R' sont proté-
gés, et X, R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme dans la revendica-
tion 1,

et au moins un monomère choisi parmi les dilactones et
les monolactones dérivant d'un hydroxyacide $\text{HO-L-CO}_2\text{H}$ tel que défi-
30 ni dans l'une quelconque des revendications 1 et 6 à 8,

b) si désiré, on déprotège et/ou fonctionnalise au moins une partie des groupes hydroxyles de R',

c) et, si désiré, on met le copolymère obtenu sous la forme d'une poudre, de microsphères, d'un film, d'une pièce moulée 5 ou d'une pièce extrudée.

11. Procédé selon la revendication 10, dans laquelle ladite dilactone répond à la formule :



dans laquelle R₅ et R₆ représentent indépendamment -H ou un groupe 10 alkyle, aryle ou carboxyalkyle.

12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel ladite dilactone est choisie parmi le glycolide et le D-, le L- ou le DL-lactide.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2765228

N° d'enregistrement
nationalFA 545091
FR 9708145

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	EP 0 407 617 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS INC) * revendication 1 *	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL6)
		C08G
2	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	13 mars 1998	Decocker, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		